Ueber den Einfluss der arsenigen Säure auf die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

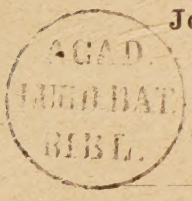
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Johannes Hofmann,
prakt. Arzt
aus Sebnitz i. Sa.



LEIPZIG
Druck von Bruno Georgi
1906.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 28. Mai 1906.

Referent: Herr Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Boehm.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimen Medizinalrat Professor

Dr. Rudolf Boehm

für die wertvolle Anregung zu dieser Arbeit und das unausgesetzt bewiesene Wohlwollen meinen ehrerbietigsten und aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535720_0031

Die Ergebnisse der Forscher, die sich speziell mit der Wirkung der arsenigen Säure auf die Zahl der roten und weissen Blutkörperchen beschäftigt haben, sind nicht völlig übereinstimmend.

Was die roten Blutkörperchen anlangt, so konstatieren die meisten Autoren eine Verminderung bei der Anwendung der arsenigen Säure.

So Biermacki[1]), der bei innerlichem Gebrauch von Arsen eine Abnahme der Zahl der Erythrocyten findet, die zu einem Zustande von Hydraemie führt. Ebenso berichten Stockmann und Charteris[2]) von einer Abnahme bei subcutaner Injection von Arsenlösung in giftigen Dosen. Desgleichen gibt Lewin in seinem Lehrbuch der Toxikologie S. 72 an, dass bei öfter gereichten kleinen Arsendosen bei Gesunden eine progressive Abnahme der roten Blutkörperchen stattfindet. Auch Cutler und Bradford[3]) finden bei Gebrauch von Solutio Fowleri dreimal täglich 0,3 cm^3 bei Gesunden eine Abnahme

[1]) Wiener med. Wochenschrift. No. 26—27.

[2]) The journal of pathol. and bacteriol. Mai 1903.

[3]) Virchows Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte der gesamten Medizin XIII. Bd. I. 1878.

der Erythrocyten. Endlich konnte auch Delpeuch[1]) bei einer Dosis von mindestens 0,003 g eine Abnahme feststellen.

Keine Vermehrung finden andererseits Ralph Stockmann und E. D. W. Greig[2]), wenn sie Kaninchen Arsenik in 1 % Lösung und nicht giftigen Dosen subcutan injicierten.

Hingegen konstatieren eine Vermehrung der Zahl der roten Blutzellen Marchesini[3]) und Reich[4]). Letzterer verabreichte Hühnern arsenige Säure in Substanz per os und fand bei rasch ansteigenden hohen Dosen von Arsen eine beträchtliche Vermehrung der Erythrocyten, nachdem vorübergehend eine Verminderung eingetreten war.

Bezüglich der Leucocyten fand Delpeuch (s. o.) bei Anwendung von arseniger Säure als Medikament zu keiner Zeit nennenswerte Zahlveränderungen. Pohl[5]) führte einem Hunde mittels Schlundsonde 0,005 g arsenigsaures Natron in Lösung in den Magen ein und konnte darnach keine Vermehrung von Leucocyten im Blute beobachten.

Eine Abnahme der Zahl der Leucocyten konstatieren Lewin (s. o.) und Cutler und Bradford (s. o.); ersterer, indem er Gesunden wiederholt kleine Arsendosen verabreichte, die Letzteren, indem sie Gesunde Solutio Fowleri einnehmen liessen.

---

[1]) Virchows Archiv 1880. Bd. I, S. 442.

[2]) Journal of Physiol. 23, 376.

[3]) La clinica med. ital. 1898. Nr. 3 f.

[4]) Ing.-Diss. München 1899.

[5]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXV. 1889.

Andererseits berichten Bentivenga und Carini[1]) von Hyperleucocytose bei Injektion von nicht tötlichem Arsendosen und von schwerer Hypoleucocytose bei grossen giftigen Dosen. Zuletzt konnte Besredka[2]) feststellen, dass bei subcutaner und intraperitonealer Injektion von Arsenik in Lösung oder in löslicher Form (Arsen trisulfid) alsbald eine deutliche Abnahme der Leucocyten stattfindet, die bei letalen Dosen anhält, bei nicht tötlichen Dosen aber einer oft bedeutenden Hyperleucocytose Platz macht.

So kann also die arsenige Säure nach Einverleibung in den Tierkörper bei roten wie bei weissen Blutkörperchen sowohl eine Verminderung, als auch keine merkbare Veränderung, als auch eine Vermehrung ihrer Anzahl verursachen.

Aus denselben Berichten gehen aber zugleich Tatsachen hervor, die vielleicht eine Erklärung zu geben vermögen für diese Differenzen.

In erster Linie ist da wohl die Applikationsweise von Bedeutung. Kunkel[3]) sagt: „Der Hauptgrund für die verschieden starke Wirkung nach dem Applikationsort liegt wohl darin, dass bei intravenöser Applikation die ganze Menge auf einmal im Blute kreist, bei stomachaler Verabreichung aber jeweilig nur ein Teil im Kreislauf, ein anderer im Darm, ein weiterer schon in den Nieren ausgeschieden ist.“ Hierzu kommt noch, dass der Darmtraktus bei wiederholten Versuchen der Fähig-

---

[1]) Lo sperimentale 54, 490, 1900.

[2]) Annales de l'Institut Pasteur Bd. 13, 1899, S. 49 ff. u. S. 209 ff.

[3]) Toxikologie 1899. S. 262.

keit der „lokalen Angewöhnung“ zeigt, wie Cloëtta[1]) bewiesen hat, der einem Hunde nach und nach bis 125 mg arsenige Säure in Lösung und 0,414 g pro kg in Substanz auf einmal ohne schädliche Folgen in den Verdauungskanal gebracht hat. Hierbei fand sich die Tatsache, dass immer weniger Arsenik resorbiert wurde, wie man durch die Untersuchung des Urins beweisen konnte. Daraus folgt, dass man bei stomachaler Verabreichung die Dosierung niemals vollkommen beherrschen kann und damit kommen wir zu einem weiteren Grunde für die verschiedene Wirkung des Arsens, der Dosierung.

Es geht aus den oben erwähnten Angaben hervor, dass hohe Dosen anders auf die Blutkörperchen wirken als niedrige, obgleich auch da die Forscher zu verschiedenen Ergebnissen gelangt sind. Nur bei Tieren sind aber bisher Versuche mit beiderlei Dosen gemacht worden. Alle Versuche, die am Menschen veranstaltet wurden, sind mit verhältnismässig geringen Mengen unternommen worden, da sich bei ihm ein Hinaufrücken der Dosis wegen des Auftretens anderer, schädlicher Wirkungen verbietet. Bei Arsenvergiftungen und bei Todesfällen durch Arsenik sind aber, soweit ich die Literatur übersehe, keine Blutkörperchenzählungen gemacht worden. Mithin kann das Bild der Blutwirkung des Arsens beim Menschen nur ein unvollkommenes sein, und vorläufig können wir nur vom Tierexperiment eine einigermassen umfassende Beleuchtung der Frage erwarten. Es sei nur bemerkt, dass die obengenannten Forscher bei den per os verabreichten kleinen Dosen beim Menschen eine Ab-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 54, S. 196 ff.

nahme sowohl der weissen als der roten Blutkörperchen konstatieren, ausgenommen Delpeuch, der keine Abnahme der Leucocyten sah.

Vergleichen wir aber die im Tierexperiment gewonnenen Resultate untereinander, so stehen, was die Erythrocyten betrifft, Ralph, Stockmann (s. o.) und Paul Reich (s. o.) sich gegenüber.

Ersterer injicirt Kaninchen subcutan arsenige Säure in Lösung und konstatiert bei kleinen Dosen keine Vermehrung, bei giftigen Dosen Abnahme. Letzterer gibt arsenige Säure Hühnern in Substanz, in Form von Pillen, und findet bei täglichen Gaben von 0,001 g eine Abnahme, bei rasch steigenden Dosen bis 0,005 g täglich eine beträchtliche Vermehrung der roten Blutkörperchen. Bei subcutaner Injektion von 0,01 g findet er keine Veränderung der Zahl. Jedoch muss hinzugefügt werden, dass er erst 24 Stunden nach der Injektion die erste Blutprobe entnahm; es könnte also die akute Blutwirkung, die uns in erster Linie beweiskräftig erscheint, bereits abgeklungen sein. Möglich ist auch, dass seine Versuchstiere besonders resistent sind.

Was die Leucocyten betrifft, so steht Pohl (s. o.), der bei stomachaler Verabreichung von 0,005 g As in Lösung keine Veränderung findet, in einem gewissen Gegensatze zu Bentivenga und Carini (s. o.) und Besredka (s. o.), die übereinstimmend bei giftigen subcutanen Dosen eine Verminderung, bei ungiftigen eine Vermehrung finden.

Die besprochenen Verhältnisse legten es uns nahe, auch unsererseits die Blutwirkung der arsenigen Säure zu prüfen und bestimmten uns, nur Hunde und Kaninchen

als Versuchsobjekte zu wählen und vorwiegend das Gift subcutan und intravenös zu verabreichen.

Methode:

Die Gewinnung des Blutes wurde bei Hunden mittels kleiner Schnitte in den längere Zeit[1]) vor dem Versuch gereinigten Rand des Ohres bewirkt. Hierbei wurden die Schnitte so gelegt, dass immer genügende Mengen des Blutes ohne weiteres Manipulieren erhalten wurden. Bei Kaninchen wurde das Blut immer der Ohrvene entnommen. Sofort nach der Abnahme des Blutes wurden die kleinen Schnitte mit Watte tamponiert, wodurch jeglicher unnötiger Blutverlust vermieden wurde. Eine Entzündung der gesetzten Wunden ist niemals beobachtet worden. Zumeist waren dieselben am nächsten Tage geheilt. Zur Verdünnung des Blutes im Potain'schen Mélangeur wurde für die roten Blutkörperchen die Hayem-sche Lösung:

Natrii chlorati 1,0
Natrii sulfurici 5,0
Hydrargyri bichlorati 0,5
Aquae 200,0

für die weissen $^1/_3$ % Essigsäurelösung gewählt.

Es sei noch bemerkt, dass zur Reinigung des Mélangeur sowie des Operationsfeldes niemals Aether verwandt wurde, da nach Erfahrungen von Miescher[2]) und des

---

[1]) Um nicht von einem Punkte mit lokaler Hyperaemie zu entnehmen.

[2]) Histochemische und physiol. Arbeiten Bd. II.

Verfassers durch ihn gewisse Nachteile, im besonderen Gerinnung gefördert werden. Gereinigt wurde der Mélangeur mit Wasser und Alkohol und darnach im warmen Luftstrom getrocknet. Dadurch, sowie durch möglichst beschleunigtes Manipulieren bei der Blutentnahme konnte schliesslich jede Gerinnung vermieden werden.

Die gewonnenen Zahlen sind in der überwiegenden Anzahl das Mittel aus mehreren Zählungen.

Injiciert wurden 1 % und 2 % wässerige Lösungen von Natrium arsenicosum.

Die Tiere wurden gefüttert am Abend des Tages vor der Untersuchung und an den Beobachtungstagen am Abend nach Beendigung der Zählungen.

Versuch I.

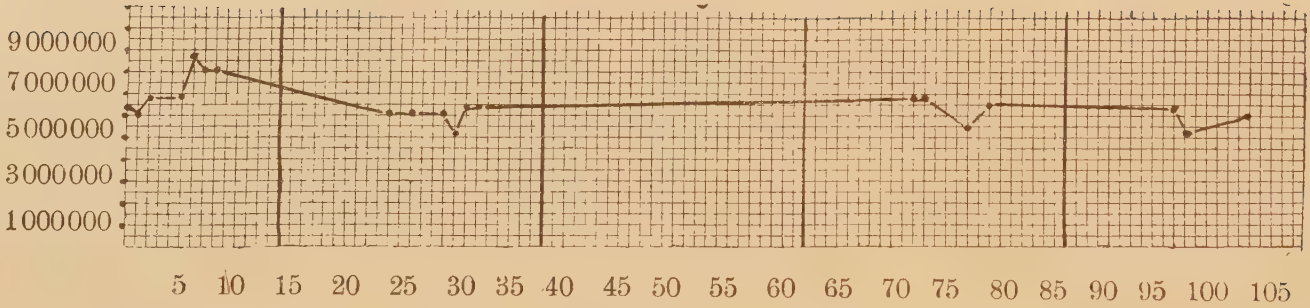
Verwendet wurde hierbei ein etwa 3jähriger gesunder Hund von 7,2 kg. Er erhielt 0,028 g der 2 % Lösung, also 0,004 pro Kilo.

Innerhalb der ersten Stunde nach der Injection trat Erbrechen ein, das nach und nach abnahm und in der 5. Stunde p. i. (post injectionem) vollständig sistirt. Diarrhoe wurde während des ganzen Verlaufs der Beobachtung nicht konstatiert. Am Abend des ersten Tagss frisst das Tier bereits das vorgehaltene Fleisch.

In den Tabellen bedeuten die über den Rubriken stehenden Buchstaben: R die Erythrocyten, W die Gesamtzahl der Leucocyten, P die polynucleaeren Leucocyten und M die mononucleaeren Leucocyten, h den Zeitpunkt der Blutentnahme.

Kurve zu Versuch I.

A. Erythrocyten.



B. Leucocyten.

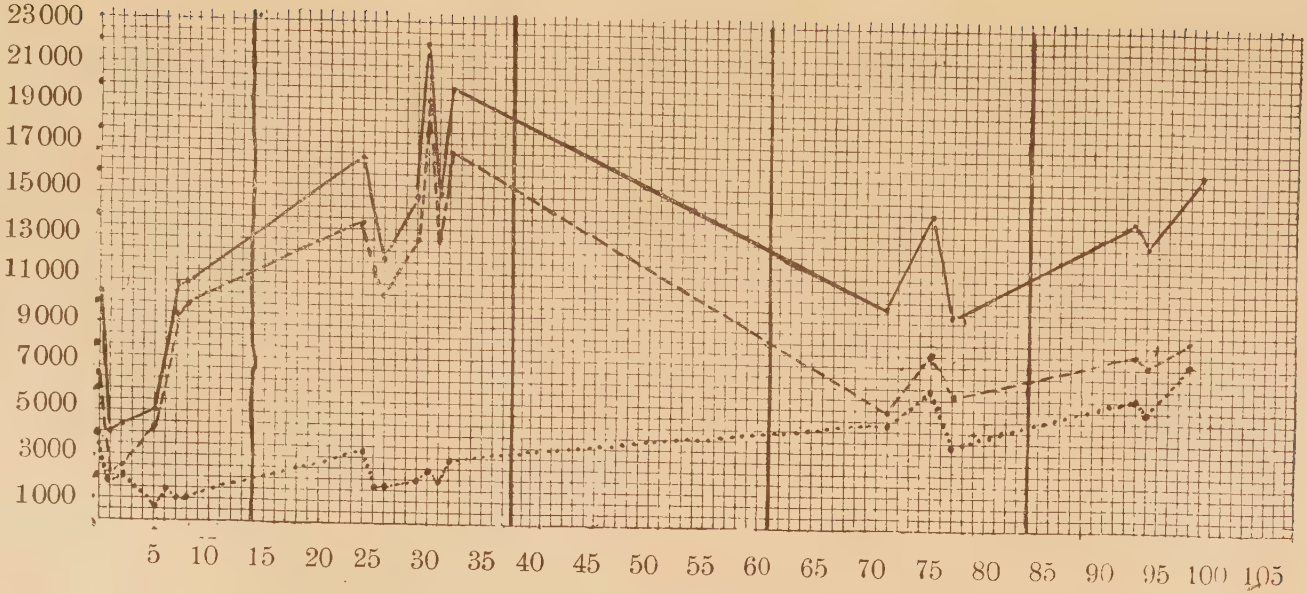


Tabelle zu Versuch I.

h	R	W	P	M
16. Febr. 10^{25}	6320000	10400	6800	3600
10^{30}	Injection			
11^{40}	6000000	4200	2200	2000
12^{45}	6800000	4400	2400	2000
3^{40}	6880000	5000	4400	600
4^{45}	8800000	8400	7000	1400
6^{05}	8080000	10800	9600	1200
7^{15}	8000000	11000	10000	1000
17. Febr. 10^{00}	6320000	16800	13600	3200
11^{00}	—	14600	13000	1600
12^{30}	6400000	12200	10600	1600
3^{45}	6080000	15000	13200	1800
5^{00}	5200000	22000	19600	2400
6^{10}	6400000	15000	13200	1800
7^{15}	6400000	20000	17200	2800
19. Febr. 11^{30}	6800000	10400	5600	4800
3^{15}	5600000	14600	8200	6400
5^{15}	6240000	9800	6200	3600
20. Febr. 10^{20}	6400000	14200	8200	6000
11^{30}	5300000	13000	7600	5400
5^{46}	6240000	16600	8800	7800

Zur Veranschaulichung der Bewegung der Blutkörperchen mögen die beiden nebenstehenden Coordinatensysteme dienen; beide tragen auf der Ordinate die Angabe der Anzahl der Blutzellen — der Erythrocyten in Millionen, der Leucocyten in Tausenden — auf der Abscisse die Zeiteinteilung in Stunden und zwar bedeuten die Zahlen 5, 10 usw., dass 5, 10 usw. Stunden nach der Injektion (p. J.) verflossen sind. Die verstärkten Ordinaten bei 14, 38 usw. geben die Zeit Nachts 12 h an und sollen nur für das Auge die einzelnen Beobachtungstage von einander abgrenzen.

Unter Norm wird die Zahl der Blutkörperchen verstanden, die sich aus der Zählung vor der Vergiftung ergibt.

Auf die Injektion reagieren die roten Blutkörperchen in der Weise, dass nach einer unbedeutenden[1]) Abnahme (5 %) in der ersten Stunde p. J. eine stete Vermehrung erfolgt, die ihren Höhepunkt, ca. 50 %, in der 6. Stunde p. J. erreicht. Im Laufe der Nacht nimmt die Zahl der Erythrocyten wieder ab und senkt sich im Laufe des nächsten Tages unter die Norm, die sie aber in der 31. Stunde p. J. wieder erreicht und auch an den folgenden Tagen der Beobachtung bis auf die angegebenen Schwankungen beibehält.

Die Leucocyten erleiden nach der Injektion einen jähen Abfall, der über 50 % beträgt, erreichen aber zwischen der 6. und 7. Stunde die Norm wieder, um im Laufe der Nacht und des nächsten Tages sich bedeutend zu vermehren. Der Höhepunkt ist 30 Stunden p. J. mit

---

[1]) Siehe dazu Seite 32.

100 % erreicht. Von da erfolgt wieder eine Verminderung, sodass am 4. Tage die Norm wieder erreicht ist. Nicht ausgeschlossen ist, dass dies auch schon am 3. Tage, an dem nicht untersucht wurde, erfolgt sein kann.

Die beiden weiteren Linien auf der Kurve für die Leukocyten sollen im besonderen das Verhalten der polynucleaeren (— — — — —) und der mononucleaeren (. . . . . .) Leukocyten verdeutlichen.

Es zeigt sich, dass den Hauptanteil der Vermehrung die Polynucleaeren ausmachen, dass sie zuerst bestimmend für die Zahlenänderung der Leukocyten sind, dass hingegen die Mononucleaeren geradezu entgegengesetzte Bewegungen machen und erst am 4. und 5. Tage den neuen Anstieg der Kurve bedingen.

Ergebnis: Bei der Injektion von 0,004 g zeigen die Erythrocyten: eine Vermehrung; die Leukocyten: erst eine Abnahme, dann eine Vermehrung.

Versuch II.

Da nach Cloëtta (s. o.) eine Angewöhnung an arsenige Säure bei subkutaner Applikation nicht erfolgt und nach Reich (s. o.) dieselben Tiere bei einem wiederholten Versuche sich empfindlicher erweisen, wurde derselbe Hund wie bei Versuch I., der an Gewicht nur unwesentlich verloren hatte, verwendet. Er erhielt subkutan 0,032g in 2 % Lösung, d. i. 0,0045 g pro Kilo.

Schon nach einer halben Stunde trat Erbrechen ein. Abends gegen 5 h (8 Stunden p. J.) erfolgten profuse wässerige Entleerungen. Nach 7 h abends frisst das Tier

etwas, erbricht es aber sofort wieder. Allmählich treten an allen Muskelgruppen Zuckungen auf. Der Gang wird spastisch, namentlich sind die hinteren Extremitäten ganz steif. Diese Erscheinungen steigern sich am nächsten Tage so, dass mittags 12 h aus Gründen, die später zu erörtern sind, eine Kochsalzinfusion von 150 cm^3 gemacht wird. Gegen 6 h abends sind die Zuckungen so stark, dass der Hund nicht mehr imstande ist zu stehen. Deshalb erneute Kochsalzinfusion, nach der die Zuckungen ganz auffallend nachlassen. Am dritten Tage haben die Zuckungen vollkommen aufgehört. Das Tier ist sehr matt, bleibt in liegender Stellung, kann aber, wenn man es aufrichtet, stehen. Die Faeces sind an den nächsten Tagen noch diarrhoisch.

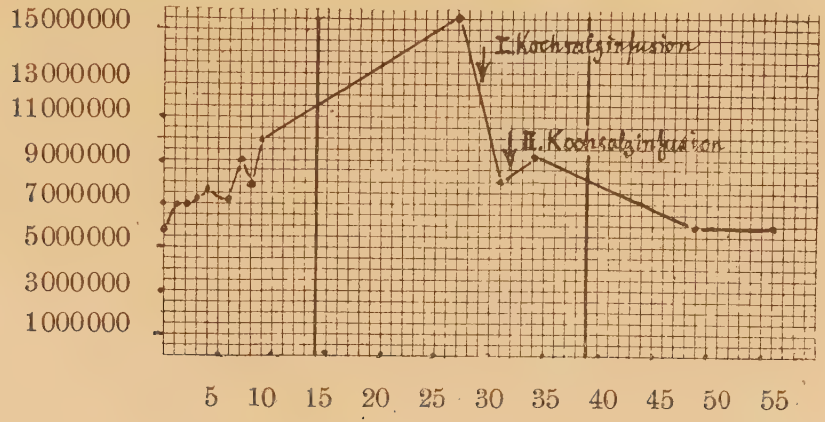
Am 26. Februar zeigen sich an der Stelle der Injektion vom I. Versuch, also nach 10 Tagen, und 2 Tage später an der Injektionsstelle des II. Versuchs auf dem Rücken des Tieres schmerzhafte Schwellungen, die sich zu Abscessen entwickeln. Da bei den Injektionen durchaus aseptisch vorgegangen wurde und Bakterien und ihre Gifte im allgemeinen in viel kürzerer Zeit eine Reaktion hervorrufen, darf man wohl an eine örtliche Wirkung der injizierten arsenigen Säure denken. Dass bei Injektion von diesen Lösungen, speziell in Geschwülste, ebenfalls Entzündung und Eiterung, wobei man Infektion auch ausschliessen konnte, beobachtet worden sind, berichtet Lewin.[1])

Die Temperatur, in ano gemessen, wurde niemals erhöht gefunden.

[1]) Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, II. Aufl. 1893, S. 425.

Kurve zu Versuch II.

A. Erythrocyten.



B. Leucocyten.

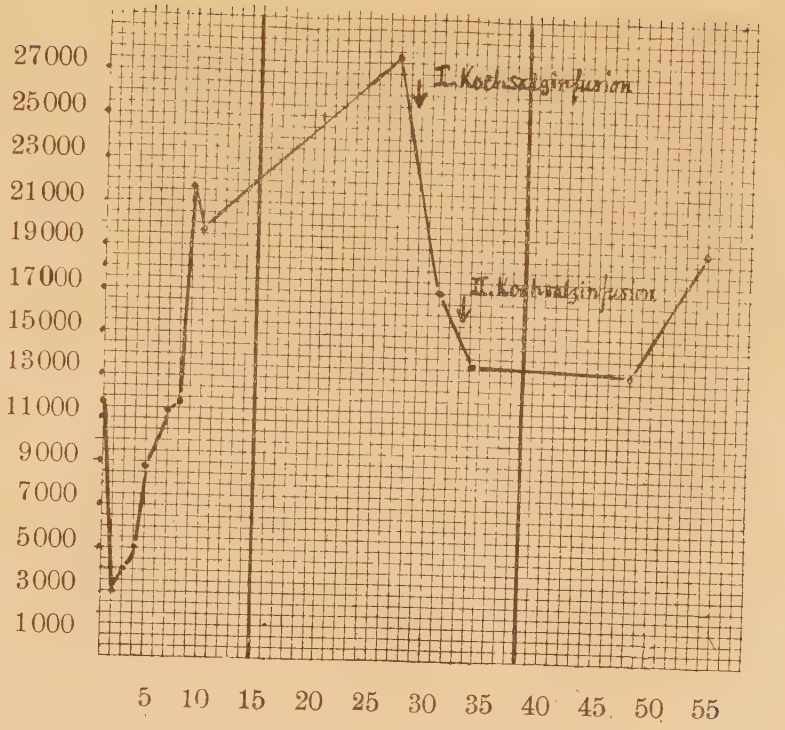


Tabelle zu Versuch II.

h	R	W	P.	M.
22. Febr. 8 44	5920000	11800	7600	4200
8 45	Injektion			
9 45	7040000	3000	1400	1600
10 45	7200000	4000	2400	1600
11 45	7200000	5200	3200	2000
12 45	7680000	8800	6000	2800
3 05	7120000	11400	10600	800
4 15	9120000	11600	11000	600
5 00	profuse wässerige Entleerungen			
4 45	7920000	21600	19000	2600
7 00	10000000	19600	16000	2000
23. Febr. 11 15	15520000	27600	25800	1800
12 00	I. Kochsalzinfusion.			
3 45	8640000	17200	15800	1400
6 00	II. Kochsalzinfusion.			
6 45	9200000	13600	12400	1200
24. Febr. 10 10	6240000	13400	12000	1400
5 00	6080000	19200	16400	3800

Analog dem Versuch I. findet bei den Erythrocyten eine stete Zunahme, wenn auch ohne das vorherige leichte Absinken, statt, die aber bis zum 2. Tage anhält und eine bedeutende Höhe — weit über 100 % im Vergleich zur Norm — erreicht. Hier veranlassen jedenfalls die Kochsalzinfusionen eine Abnahme der Zahl; erst am dritten Tage (49 Stunden p. J.) hat sich die anfängliche Zahl wieder eingestellt.

Die Kurve der Leukocyten ist derjenigen des Versuchs I. ausserordentlich ähnlich; alle Bewegungen erscheinen nur in verstärktem Masse. Zuerst beträgt die Abnahme ca. 75 %, dann der Anstieg, der seine höchste Höhe, wie in Versuch I. am 2. Tage erreicht, weit über 100 %. Wie in Versuch I. ist am 1. Beobachtungstage die Norm nach der anfänglichen Abnahme zwischen 6. und 7. Stunde p. J. wieder erreicht. Trotz der Kochsalzinfusionen sinkt aber am 3. Tage die Zahl der Leukocyten noch nicht bis zur Norm.

Das Verhältnis der Polynucleaeren zu den Mononucleaeren ist wie die Tabelle zeigt im wesentlichen dasselbe wie in Versuch I. Die Polynucleaeren erscheinen als die aktiven Zellen und bedingen den hohen Anstieg der Leukocyten; die Mononucleaeren verhalten sich an den wichtigsten Punkten, wenn man so sagen darf, negativ.

Bei diesem Versuche interessiert noch das Hervortreten der cerebrospinalen Wirkung der arsenigen Säure, die sich in über den ganzen Körper verbreiteten Konvulsionen und Spasmen äussert. Der Grund zu dieser immerhin seltenen [1]) Form der Arsenwirkung ist uns unbekannt. Auch wurde in keinem anderen Versuche etwas Aehnliches beobachtet.

Ergebnis: Bei der Injektion von 0,0045 g ars. Säure pro Kilo zeigen:

Die Erythrocyten: eine Vermehrung.

Die Leukocyten: erst eine Abnahme, dann eine Vermehrung.

---

[1]) vergl. Lewin: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, S. 423.

Versuch III.

Im folgenden sollen zwei Versuche vereinigt werden, die zu verschiedenen Zeiten gemacht, doch geeignet erscheinen, die Wirkung hoher giftiger Dosen zu demonstrieren. War in den vorhergehenden Versuchen eine Dosis gewählt, die nach den ausführlichen Versuchen Morishimas[1]) in der Nähe der letalen lag, so wurde im folgenden absichtlich ein Vielfaches derselben injiziert

A. Ein Hund von 5,8 kg erhält subkutan 0,05 g ars. Säure oder 0,009 pro Kilo.

Nach einer halben Stunde erfolgt Erbrechen und dunkelfarbiger Stuhlgang (Blutkörperchen wurden bei der mikroskopischen Untersuchung in ihm nicht nachgewiesen). Nach ca. $2^1/_2$ Stunden tritt der Exitus ein.

Tabelle zu A.

9^{35}	5600000	Erythrocyten
9^{37}	Injektion.	
10^{35}	12000000!	„
11^{25}	12800000	„
12^{10}	Exitus.	

B. Einem Hunde von 4,8 kg wurde 0,2 g As-Lösung, also 0,04 g pro Kilo, subkutan injiziert. Nach acht Minuten treten starkes Erbrechen und beschleunigte Atmung ein, nach wenigen Minuten profuse, wässerige Durchfälle. Nach ca. 3 Stunden verendet das Tier unter Konvulsionen.

---

[1]) Arch. int. de pharmakodynam. et de thérap. VII, 1900, S. 65—114.

Tabelle zu B.

9^{30} 8480 Leukocyten
9^{32} Injektion.
10^{20} 1920 „
11^{30} 2380 „
12^{15} Exitus.

Die Erythrocyten steigen an Zahl sofort bedeutend an. Die Leukocyten zeigen einen jähen Abfall, von dem sie sich nicht zu erholen vermögen, obwohl sie das Bestreben haben, wie aus der letzten Zählung im Vergleich zur vorletzten hervorgeht.

Ergebnis: Bei Injektion von hohen giftigen Dosen zeigen:

Die Erythrocyten: eine Vermehrung.

Die Leukocyten: eine Verminderung.

Versuch IV.

In diesem und den nächsten Versuchen handelt es sich darum, die Blutwirkung der arsenigen Säure beim Kaninchen zu untersuchen.

Ein Kaninchen, 3156 g schwer, bekommt intravenös 0,01 g, d. i. 0.004 g pro Kilo in 1 % Lösung.

Eine halbe Stunde p. J. erfolgt ausgiebige Entleerung der Blase [1]) und die sonst feste Losung nimmt eine breiige Konsistenz an. Am Abend ist die Losung wieder normal. Sonst keine Besonderheiten.

---

[1]) Wurde bei allen Kaninchen beobachtet und in den nächsten Prototollen nicht nochmals eingetragen. (Nierenreizung?).

Tabelle zu Versuch IV.

	h	R	W	P	M
12. März	10^{45}	4640000	8000	3800	4200[1])
	11^{18}	Injektion.			
	11^{28}	5920000	5600	3200	2400
	12^{18}	5600000	4800	3600	1200
	3^{35}	5040000	14600	13200	1400
	5^{15}	4800000	12600	11000	1000
	6^{30}	6400000	13400	12800	600
13. März	11^{00}	6160000	4400	1400	3000
	4^{15}	5040000	8800	4600	4200

Für beide Arten von Blutkörperchen ergeben sich demnach ganz analoge Verhältnisse wie beim Hund. Die Erythrocyten zeigen am 1. Tage einen Anstieg und nähern sich am 2. Tage wieder der Norm. Die Leukocyten zeigen eine anfängliche Abnahme und am Abend des Tages eine Vermehrung um annähernd 100 %. Auch sie sind am Abend des 2. Tages wieder zur Norm gelangt.

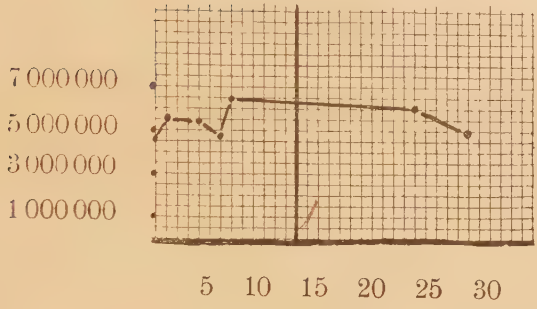
Die Mononucleaeren befinden sich wieder in der entgegengesetzten Bewegung wie die Polynucleaeren. Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, dass der tiefste Stand der Leukocyten ungefähr 1 Stunde p. J. erreicht ist und dass die 10 Minuten p. J. entnommene Blutprobe noch eine höhere Zahl aufweist.

Für das Absinken der Leukocyten unter die Norm am 2. Tage fehlt uns eine Erklärung. Ein Analogon dafür findet sich in keinem anderen Versuche.

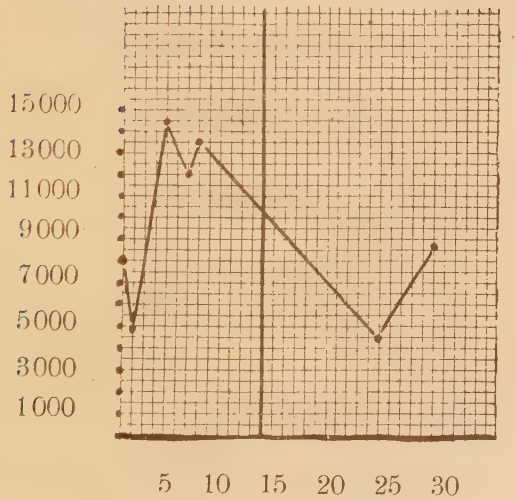
[1]) Bei Kaninchen war die Zahl der Mononucleaeren normalerweise grösser als die der Polynucleaeren.

Kurve zu Versuch IV.

A. Erythrocyten.



B. Leucocyten.



Ergebnis: Bei intravenöser Injektion von 0,004 g pro kg zeigen:

Die Erythrocyten: Vermehrung.

Die Leukocyten: Abnahme, dann Vermehrung.

Versuch V.

Hier soll ein Versuch zur Anschauung gebracht werden der einige Besonderheiten bietet.

Einem Kaninchen von 1550 g werden 0,006 g in 1 % Lösung, also 0,004 g pro Kilo subkutan injiziert.

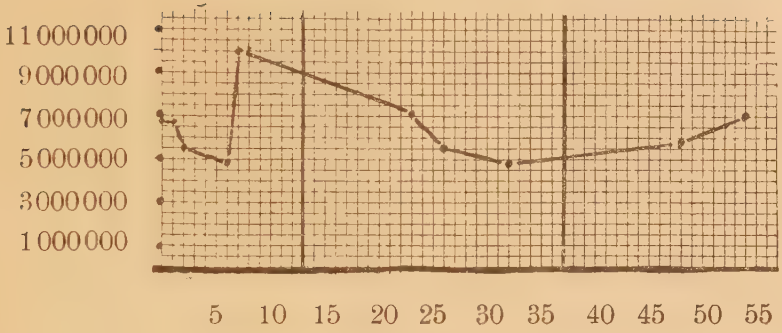
Die Losung erweist sich ca. 1 Stunde p. J. als dünnflüssig, dunkelgrün, gewinnt aber gegen Abend an Konsistenz und ist am andern Morgen wieder normal. Sonst keine Erscheinungen.

Tabelle zu Versuch V.

h	R	W	P	M
19. März 10 15	6800000	6000	2800	3200
10 20	Injektion.			
11 25	6800000	7000	5200	1800
12 20	5520000	8800	5400	3400
3 15	—	4400	2200	2100
4 50	4960000	2400	1600	800
5 55	10160000	4400	2400	2000
20. März 9 45	7200000	7000	3600	3400
12 15	5600000	12800	8000	4800
6 15	4800000	18600	15200	3400
21. März 10 30	5840000	7400	4800	2600
4 30	7120000	12000	7600	4400

Kurve zu Versuch V.

A. Erythrocyten.



B. Leucocyten.

Die roten Blutkörperchen zeigen zuerst eine Abnahme. Dann, wie bei den früheren Versuchen, erfolgt zwischen der 6. und 7. Stunde p. J. die höchste Vermehrung der Erythrocyten. Dieselben erreichen ungefähr 24 Stunden p. J. die Norm wieder, um dann eine Abnahme zu erleiden, die sich bis zum nächsten Tage wieder ausgleicht.

Die Leukocyten zeigen eine durch eine kurze Hyperleukocytose verspätet eintretende Verminderung. Ebenso verzögert sich die nachfolgende, sehr starke (200 %) Vermehrung.

Ergebnis: Bei 0,004 g pro Kilo subkutan. Erythrocyten: Verminderung, dann Vermehrung.

Leukocyten: Verminderung, dann Vermehrung.

Versuch VI.

Ein Kaninchen von 2740 g erhält intravenös 0,01 As in 2 % Lösung (0,004 g pro Kilo). Nach $^1/_2$ Stunde erfolgt eine reichliche, schleimig-breiige Stuhlentleerung, die sich bis zum Abend öfter wiederholt. Ueber Nacht sind keine weiteren erfolgt; am nächsten Morgen macht das Tier einen besseren Eindruck. Da aber die Blutprobe eine enorme Vermehrung beider Zellen aufweist, wird eine Kochsalzinfusion — Gründe dafür s. später — gemacht und, um ihre Wirkung auf den Blutdruck zu beobachten, das Tier in der üblichen Weise aufgebunden

und operiert. Der Blutdruck steigt nach der Infusion um einige Millimeter, um gegen das Ende hin wieder abzusinken. Nach ca. $1^1/_2$ Stunde Exitus.

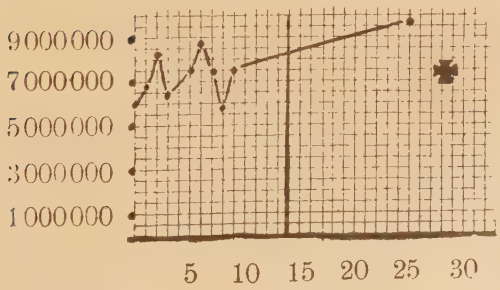
Bei der Sektion erweist sich die Kochsalzlösung nur zum kleinsten Teile resorbiert.

Tabelle zu Versuch VI.

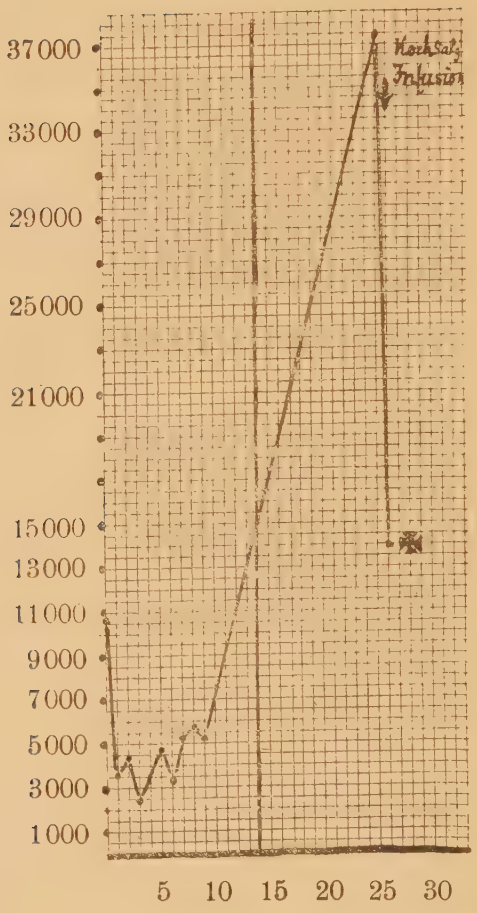
	h	R	W	P	M
8. März	9^{55}	6000000	10600	1000	9000
	10^{00}	Injektion			
	10^{45}	6800000	3600	—	3600
	11^{40}	8400000	4400	400	4000
	12^{45}	6400000	2400	800	1600
	3^{00}	7680000	4800	600	4200
	3^{60}	8800000	3600	400	3200
	4^{45}	7520000	5200	800	4400
	5^{45}	5920000	5800	800	5000
	6^{40}	7520000	5400	2200	3200
9. März	10^{45}	9760000	37400	28000	9400
	11^{45}	Infusion	—	—	—
	12^{45}	—	14000	8800	5200
	1^{06}	Exitus	—	—	—

Kurve zu Versuch VI.

A. Erythrocyten.



B. Leucocyten.



Auffallend sind bei beiden Kurven die grossen Unregelmässigkeiten am ersten Beobachtungstage. Die Zahl der Erythrocyten bleibt bis gegen das Ende des Tieres erhöht (vgl. dazu die Tabelle zu Versuch III.) Die Zählung der Erythrocyten bei der letzten Blutentnahme wurde leider durch ein Missgeschick vereitelt.

Die Leucocyten bleiben am ersten Tage dauernd unter der Norm (auch hier Uebereinstimmung mit Versuch III.) Ob der überraschende Anstieg lediglich eine Folge der Vermehrung, also der Reaktion auf das Gift, bedeutet, soll später diskutiert werden.

Ergebnis: Bei 0,004 g pro kg intravenös. Erythrocyten: Vermehrung.
Leucocyten: Erst Abnahme, dann Vermehrung.

Versuch VII.

Ein Hund von 7,6 kg bekommt in etwas Fleisch eingewickelt 0,038 g arsenige Säure in Substanz (pulverisiert) also 0,005 pro Kilo. Der Hund zeigt äusserlich keine Veränderungen, kein Erbrechen, keinen Durchfall.

Tabelle zu Versuch VII.

h	R	W	P	M
10^{25}	6880000	15200	10000	5200
10^{30}	As in Fleisch	—	—	—
11^{30}	6960000	15600	10600	5000
12^{30}	6720000	13200	9200	4000
3^{05}	5680000	14600	10000	4600
4^{30}	6400000	11400	7600	3800
5^{35}	6720000	13400	9200	4200

Wenn man die geringen Schwankungen der Blutkörpercherzahl überhaupt als eine Arsenwirkung anspre-

chen darf — für die Erythrocyten ergibt sich eine Höchstvermehrung von nicht ganz 2 %, eine Höchstverminderung von 17 %, für die Leucocyten eine Höchstvermehrung um 2 %, eine Höchstverminderung um 25 % — so kann man für beide eine Verminderung konstatieren. Doch liegen diese Werte nicht viel ausserhalb der Aenderungen, die die Anzahl der Blutkörperchen beim unvergifteten Tiere tagsüber durchmacht.

Um kurz über diese Vorgänge zu berichten, sei erwähnt, dass bei jedem Tiere meist einen Tag vor der Vergiftung die normalen Tagesschwankungen der Blutkörperchenzahl bestimmt wurden. Die Versuche ergaben in der Mehrzahl der Fälle gegenüber der Norm, als welche wiederum die bei der ersten Zählung am Tage gefundene Zahl betrachtet wurde, Vermehrung und Verminderung

um 5–8 % bei den Leucocyten
um 8—10 % bei den Erythrocyten.

Von einer ausführlichen Beschreibung der weiteren Versuche wurde abgesehen. Sie bringen keine neuen Beweise für die Blutwirkung der arsenigen Säure, bestätigen aber die gefundenen Tatsachen durchaus. Nur sei hervorgehoben, dass Injektionen von 0,003 g pro Kilo ebenfalls noch deutliche Blutwirkungen, wenn auch in etwas schwächerem Grade, zeigten.

Ehe wir die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammenfassen, scheint es nicht unwichtig, etwas auf die Art und Weise einzugehen, wie man sich gegenwärtig Vermehrung und Verminderung der Blutkörperchen deutet.

Die Verminderung der Erythrocyten wird wohl allgemein als die Wirkung eines ihnen schädlichen Agens angesehen. Da man gerade bei therapeutischem Gebrauche von Arsen beim Menschen sehr oft Verminderung sah, so folgern Biermacki (s. o.) u. a., dass eben Arsen schädlich und mithin bei Anaemien nicht anzuwenden sei. Und Stockmann (s. o.) erblickt in der Heilwirkung des Arsen nicht eine Blutwirkung, sondern eine spezifische Wirkung auf einen (noch zu ermittelnden) Erreger der Anaemien.

Eine Vermehrung von roten Blutkörperchen soll auf einer vermehrten Tätigkeit der haemopoëtischen Organe infolge z. B. Arsen beruhen, wie Marchesini (s. o.) u. a. meinen.

Dieselben Ursachen sind auch bei Verminderung und Vermehrung der Leucocyten als massgebend angeführt worden. Doch kommt, da wir es hier mit Zellen, die sich selbständig bewegen, zu tun haben, noch die Tatsache des positiven und negativen Chemotropismus, wie Besredka (s. o.) urteilt, hinzu bei der Erklärung der Zahlenänderung der Blutzellen durch Arsen.

Dass aber bei der Arsenvergiftung auch Veränderungen im Zirkulationsapparat auf die Verteilung des Blutes wirken, haben schon Boehm und Unterberger[1])

[1]) Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1874 S 89.

nachgewiesen, die eine beträchtliche Blutansammlung im Bereich der Darmgefässe infolge der Splanchnicus-Lähmung durch Arsen sahen.

Reich (s. o.) fand im Kamm der vergifteten Hühner venöse Stauung und leitet davon zum Teil die erhöhte Zahl der Blutkörperchen her.

Etwas Aehnliches konnte ich an den Ohren der Hunde und Kaninchen niemals beobachten. Speziell die gut und sichtbaren Gefässe der Kaninchenohren zeigten sich je nach dem Grade der Vergiftung immer weniger gut gefüllt und waren auf der Höhe der Arsenwirkung gerade noch als dünne Fäden sichtbar, welchen Vorgang ich nicht als Kontraktion,[2]) sondern, wie gesagt, als geringe Füllung ansehe. Diese ist, wie ich glaube, zum Teil die Folge einer Eindickung des Blutes. An eine solche muss man denken, wenn man die grossen Wasserverluste betrachtet, die der Organismus während der Arsenvergiftung erleidet sowohl durch das häufige Erbrechen, als auch in erster Linie durch die profusen wässerigen Darmentleerungen. Da das Darmepithel die bekannte weitgehende Laesion erleidet, so können die überfüllten Kapillaren die Flüssigkeit reichlich ins Darmlumen transsudieren lassen. Noch bei den Sektionen der Versuchstiere findet man den Dünndarm oft prall gefüllt mit wässeriger Flüssigkeit. Diese Wasserverluste werden von keiner Seite gedeckt, sodass sich das Blut im Gebiet des Darmes gewissermassen anreichern muss, ein Vorgang, der sich schliesslich an jeder Stelle des Kreislaufs bemerkbar macht und der mit an der hohen Vermehrung der Blut-

[2]) Arsen wirkt eben gefässlähmend.

körperchen z. B. in den Versuchen II. und VI. Schuld sein kann. Dass eine solche Blutbeschaffenheit in Verbindung mit dem niedrigen Blutdruck, wie ihn Boehm und Unterberger (s. o.) nachwiesen und wie er sich auch in Versuch VI fand, weniger gut den Gasaustausch in der Lunge vollziehen kann, sieht man an dem Blute, das auf der Höhe der Vergiftung den Schnitten entströmt. Bei gleich tiefem Schnitt dringt zunächst viel weniger Blut aus der Wunde und zeigt weiterhin eine viel dunklere Farbe als das Blut des normalen Tieres. Im Protokoll zu Versuch VI steht vermerkt, dass das letzte Blut von fast schwarzer Farbe war.

Diese Ueberlegungen bestimmten uns dem gefährdeten Tiere zu Hilfe zu kommen durch Kochsalzinfusionen (s. Vers. II u. Vers. VI.)

Infundiert wurden immer 100—150 cm³ einer 0,8 % Kochsalzlösung, die vorerst sterilisiert bei einer Temperatur von ca. 40° C unter nicht zu hohem Druck subcutan appliziert wurde. Sodann wurde der durch die Infusion entstandene Tumor kurze Zeit leicht massiert.

Die Wirkung dieser Infusion auf die Beschaffenheit des Blutes kann man sich am besten vor Augen führen, wenn man die Zahlenverhältnisse der Blutkörperchen vor und nach der Infusion vergleicht:

Versuch II.

	R	W	P	M
Vorher:	15520000	27600	25800	1800
Nachher:	8640000	17200	15800	1400

Versuch VI.

Vorher:	9,760000	37400	28000	9400
Nachher:	— [1]	14000	8800	5200

Die Zahlen der Blutzellen sind, rund gerechnet, um die Hälfte niedriger geworden, eine Aenderung, die man wohl als den Ausdruck einer Verdünnung ansprechen darf.

Mit der Verbesserung der Blutbeschaffenheit geht parallel eine Erhöhung des Blutdrucks.

Um diesen Vorgang zu demonstrieren, wird hier die Kurve der Blutdruckmessung aus Versuch VI eingefügt.

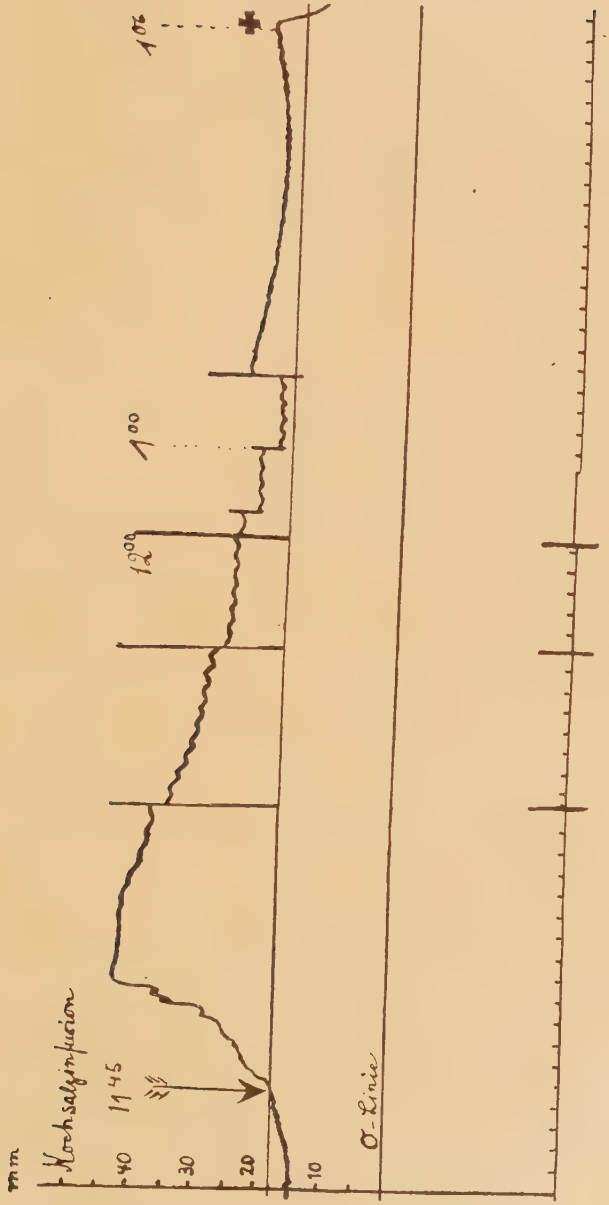
Zur Orientierung sei bemerkt, dass die Kurve aus mehreren Stücken zusammengesetzt ist, um die Veränderung des Blutdrucks auf einem möglichst beschränkten Raume zu übersehen.

Die unterste horizontale Linie ist entstanden durch die Tätigkeit des Zeitschreibers, der die Zeit in Sekunden angibt. Dann folgt darüber die Null-Linie. Dann eine Linie, die dieser parallel und oberhalb derselben läuft. Sie gibt die mittlere Höhe des Blutdrucks des vergifteten Kaninchens an und ist nach längerer Beobachtung des Blutdrucks eingestellt worden. An der linken Seite der Zeichnung befindet sich die direkte Höhenangabe in Millimetern, die zur Berechnung des absoluten Blutdrucks nur verdoppelt wird.

---

[1]) s. S. 30.

Blutdruckskurve zu Versuch VI.



Bei der Blutdruckskurve fällt zunächst auf die starke Herabsetzung des Druckes mit einer mittleren Höhe von 35 mm Quecksilber (normaler Weise finden sich bei ausgewachsenen Kaninchen ca. 90—100 mm.) Nach der Infusion steigt er sofort auf ca. 85 mm an, um sich im Verlauf einer Viertelstunde auf ca. 50 mm einzustellen. Im Verlauf der nächsten Stunde geht er bis auf 44 mm, also nur 6 mm zurück, dann folgt eine kurze Erniedrigung, dann nochmals eine Erhöhung und zuletzt der plötzliche Abfall mit dem Exitus.

Die Kochsalzinfusion hat also den Blutdruck bis zum Eintritt des Exitus dauernd zu erhöhen vermocht.

Wichtig ist fernerhin, dass von der II. Kochsalzinfusion an die cerebrospinalen Zeichen der As-Vergiftung auffallend nachlassen (s. Vers. II).

Während sich das Tier vorher in den heftigsten Konvulsionen am Boden wand, tritt nach der Flüssigkeitszufuhr allmählich Ruhe in den einzelnen Muskelgruppen ein. Zuerst hören die Zuckungen auf im Bereich der Gesichtsmuskulatur, dann in der des Rumpfes, zuletzt in den Muskeln der Extremitäten. Bei der letzten Beobachtung des Tieres an diesem Tage zeigen sich nur an den Vorderextremitäten in immer grösseren Zwischenräumen auftretende Bewegungen. Am andern Morgen ist das Tier vollkommen beruhigt und im Zustande grösster Ermattung.

Man darf wohl bei dem voraufgehenden schweren Zustande des Tieres der Infusion eine lebensrettende Wirkung zuschreiben.

Betrachtet man die Resultate unserer Untersuchungen im Zusammenhang (Versuch VII wird aus den oben an-

gegebenen Gründen hier ignoriert), so ergeben sich folgende Tatsachen:

I. Die Zahl der Erythrocyten erhöht sich in allen Fällen, tötlichen sowohl als nicht tötlichen, während der Dauer der Beobachtung.

Diese Vermehrung geht allmählich von statten, kann schon 1 Stunde p. J. beginnen und erreicht in der Mehrzahl der Fälle ihren Höhepunkt in der 6. und 7. Stunde p. J.

In zwei Fällen (Versuch 1 und V) tritt unmittelbar nach der Injektion eine Verminderung der Erythrocyten ein. Versuch I mit 8 % Verminderung kann, da diese Schwankung in physiologischen Grenzen liegt (s. o.) wohl übersehen werden. Es bleibt Versuch V mit einer Abnahme um 25 %. Da das Tier auch bezüglich der Leucocyten Besonderheiten bietet, so muss dieses Verhalten wohl in der individuellen Disposition dem Arsen gegenüber beruhen. Es handelt sich um ein junges, noch nicht ausgewachsenes Tier. Der Fall zeigt aber, dass der Vermehrung eine vorübergehende Verminderung vorausgehen kann.

II. Die Zahl der Leucocyten vermindert sich unmittelbar nach der Injektion.

Nur in Versuch V. geht der Verminderung eine kurze Hyperleucocytose voraus. Der weitere Verlauf ist analog den anderen Versuchen.

Der tiefste Stand der Leucocyten scheint ca. 1 Stunde p. J. erreicht zu sein. (Vgl. Vers. IV. Tabelle).

Der Verminderung folgt sehr bald eine Hyperleucocytose bei nicht tötlichen und etwas später bei langsam tötenden Dosen.

Bei schnell wirkenden hohen Arsengaben regenerieren sich die Leucocyten nicht mehr (vgl. Versuch III B).

Der Höhepunkt der Hyperleucocytose wird in den meisten Fällen ca. 30 Stunden p. J. erreicht.

Den Hauptanteil der Vermehrung der farblosen Blutzellen machen die polynucleaeren Leucocyten aus.

Die Mononucleaeren verhalten sich in ihrem Zahlenverhältnis geradezu negativ zu den Polynucleaeren.

Die grösste Vermehrung der Blutkörperchen zeigten die Tiere, die nach unserer Voraussetzung am empfindlichsten waren — der Hund in Versuch II, der kurz vorher eine Vergiftung überstanden hatte, das junge, noch nicht ausgewachsene Kaninchen in Versuch V und schliesslich das Kaninchen in Versuch VI, das von einer Dosis (0,004 g pro Kilo) getötet wurde, die sowohl der Hund in Versuch I als das Kaninchen in Versuch IV gut überwunden haben.

Nach unserer Anschauung ist die Vermehrung der Blutzellen nicht nur eine aktive, sondern zum Teil auch eine passive, verursacht durch eine Eindickung, die das Blut erleidet und der man ebenso wie dem Sinken des Blutdrucks durch Kochsalzinfusionen begegnen kann.

Lebenslauf

Ich, Johannes Alfred Hofmann, wurde geboren am 23. März 1880 zu Sebnitz i. S. als Sohn des Pfarrers Karl Hofmann und seiner Ehefrau Katharina geb. Ruffini. Nach dem im Jahre 1883 erfolgten Tode meines Vaters siedelte die Familie nach Tharandt bei Dresden über. Dort erhielt ich Unterricht im Progymnasium des Direktor Heyne bis 1894. Von 1894 - 1901 besuchte ich die Fürsten- und Landesschule St. Afra in Meissen und verliess dieselbe nach bestandener Reifeprüfung Ostern 1901. Von 1901 - 03 studierte ich in Leipzig Medizin und bestand im Februar 1903 meine ärztliche Vorprüfung. Das Sommersemester 1903 verbrachte ich an der Universität München und kehrte im Wintersemester 1903/04 nach Leipzig zurück, wo ich bis Winter 1905/06 verblieb. Im Januar 1906 bestand ich hier die ärztliche Prüfung. Seit Februar 1906 gehöre ich dem pharmakologischen Institute der Universität als Medizinal-Praktikant an.

Meine medizinische Ausbildung verdanke ich den Herren:

In Leipzig: Barth, Birch-Hirschfeld, Boehm, Curschmann, Füth, Garten, Glockner, Hering, His, Hoffmann, Hofmann, Krückmann, Marchand, Perthes, Rille, Risel, Rolly, Sattler, Schütz, Soltmann, Spalteholz, Trendelenburg, Zweifel.

In München: von Angerer, Müller, Schmitt.